Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Tübingen.
Direktor: Professor Dr. Haffner.

Zur Wirkung temperatursenkender und temperatursteigernder Mittel.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

einer

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Helmut Schmidt

aus Kempen/Niederrhein.

1939

Buchdruckerei von Christian Gulde Tübingen / Lange Gasse 64

Dekan: Professor Dr. Stickl

Berichterstatter: Professor Dr. Haffner

Zum Druck genehmigt von der Medizinischen Fakultät Tübingen.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Zur Wirkung temperatursenkender und temperatursteigernder Mittel.

Die Entwicklung der modernen Antipyretika.

Die Behandlung fieberhafter Zustände mit den heute üblichen Pharamaka ist verhältnismäßig jungen Datums. Die heute gebrauchten Antipyretika sind mit Ausnahme des im allgemeinen nur für besondere Indikationen angewandten Chinins Erzeugnisse der synthetischen Chemie. (Pyrazolone, Anilinderivate, Salicylate, Chinolinabkömmlinge.)

Es ist in verschiedener Beziehung lehrreich, die wesentlichen Stadien dieses Entwicklungsganges zu betrachten. In dem grundlegenden „Handbuch der Heilmittellehre" von Buchheim 1846 finden sich neben den „antithermischen" Mitteln, wie Eis, kalter Luft, kalten Bädern, durch welche die im Uebermaß vorhandene Wärme dem Körper entzogen werden soll, die „Refrigerantia und Temperantia" aufgeführt, die bei fortgesetztem innerlichem Gebrauch fieberhafte Hitze vermindern und die Sekretionen befördern sollen, ohne die natürliche Temperatur zu erniedrigen. Buchheim teilt sie ein in:

I. Säuerliche „Refrigerantia": Mineralische und vegetabilische Säuren und säuerliche Früchte (wie Orangen, Maulbeeren, Pflaumen, Hagebutten), Kräuter (Sauerklee, Sauerampfer, Lattich) und saure Molken.

II. Salzige „Refrigerantia". Diese z. B. Salpeter, Kochsalz würden bei ihrer Auflösung im Munde zuerst Kälte entwickeln, dann aber würden sie auch eine allgemeine Wirkung zeigen (Seite 189). Von den Sulfaten von Natron, Kali, Magnesia sagt Buchheim, daß sie sich wegen einer antiphlogistischen und kühlenden Wirkung zur purgativen Wirkung zur Anwendung bei febrilen Störungen eigneten (Seite 201).

Außer Salzen und Säuren führt Buchheim hier auch das Chinin an, das hauptsächlich in den letzten Stadien von anhaltendem Fieber vorteilhaft wirken soll.

Oesterlen (1845) führt in seinem Lehrbuch „Handbuch der Heilmittellehre nur Chinin an. Die China-alkaloide und ihre Salze sollen sich durch ihre intensive Wirkung auf das Nervensystem auszeichnen. Er nennt sie daselbst „Febrifuga par excellence". Seite 436.)

Im Gegensatz zu Oesterlen nimmt Binz in seiner „Arzneimittellehre" 1873 an, daß der Temperaturabfall durch Chinin unabhängig sei vom Herzen, sowie den Teilen des Zentralnervensystems, die dem Gehirn angehören und durch die Bahnen des Rückenmarks verlaufen; denn der Temperaturabfall sei auch nach Durchschneidung des Halsmarks möglich. Ebenso sei eine gesteigerte Abgabe der Wärme von der Haut nicht daran beteiligt. Als Ursache denkt Binz an eine hemmende Beeinflussung der protoplasmatischen Zelltätigkeit wärmebildender Organe. Als Beweis dafür führt er an, daß eine künstlich durchblutete Milz unter Chinin weniger Säure bildet und weniger Sauerstoff aufnimmt. Direkte Beziehung zum Nervensystem sind ihm experimentell nicht bekannt (1872, S. 82; 1882, S. 201). Vom Veratrin erwähnt Binz (1873, S. 23, 1882, S. 19) — sich auf Liebermeister stützend —, daß es ein zuverlässiges Antipyretikum sei, wenn man es in genügender Dosis anwende. Es bewirke oft eine vollständige Intermission in Fällen, wo Chinin dasselbe nicht herbeiführe. Sie beruhe auf der Zunahme des arteriellen Blutdrucks, die bei kleinen Gaben eintritt, denn eine solche Zunahme vermehre die Wärmeabgabe auf der äußeren Haut.

Von der Salicylsäure schreibt Binz in seiner „Arzneimittellehre" (1882, S. 210), daß es für manches Protoplasma ein Gift sei, das die Aufnahme von Sauerstoff bedeutend abschwäche. Auf die verschiedensten Umsetzungsvorgänge wirke es schon in kleinsten Gaben hindernd. Beim gesunden Erwachsenen bringt sie in der Dosis von 4 bis 5 g nur geringe Temperaturherabsetzung zustande, diese dagegen ausgesprochen bei vielen fieberhaften Krankheiten. Die Benzoesäure stehe in Bezug auf Sicherheit und Schnelligkeit in akuten Fällen der Salicylsäure nach, da bei ihr, im Gegensatz zu der Wirkung bei Salicylsäure, die Temperaturabnahme mehr unter allmählichem Nachlaß der Symptome erst einige Tage später eintrete. (1882, S. 215.)

In der grundlegenden klinischen Arbeit von Liebermeister über „Pathologie und Therapie des Fiebers" (1875) wird in einem kleinen historischen Ueberblick erwähnt, daß schon Galen die Anwendung kalter Getränke, kalter Abwaschungen und Bäder empfohlen habe. Er stütze sich dabei aber mehr auf die theoretische Ueberlegung als auf praktische Erfahrung. Während des ganzen Mittelalters sei diese Methode mehr oder weniger angewandt worden, um dem Organismus die überschüssige Wärme zu entziehen. (S. 589.) Neben diesen Wärmeentziehungen, durch die zunächst nur die im Uebermaß vorhandene Wärme aus dem Körper enfernt wird, spielten eine hervorragende Rolle die antipyretischen Medikamente.

Als erstes erwähnt Liebermeister die Chinarinde, die sich zuerst als Spezifikum gegen Malaria zeigte und dann vielfach als „Antipyretikum universale" bei zahlreichen anderen Fieberkrankheiten und besonders bei den schwersten Formen angewandt worden sei.

Nach Liebermeister kann das Chinin bei hohem, anhaltendem Fieber, nur dann etwas leisten, wenn es in kräftigeren Dosen — mehr als bei Malaria — zur Zeit des Fieberminimums und in „leicht verdaulicher" Form gegeben wird. Die geeignetste Dosis zur Erzielung einer starken antipyretischen Wirkung für einen Erwachsenen ist 2 bis 3 g. Wichtig zur Erreichung der vollen Wirkung ist, daß die ganze Dosis binnen kurzer Zeit eingenommen wird. Liebermeister betrachtet die Wirkung einer Chinindosis nur dann als vollkommen genügend, wenn durch sie die Temperatur bis annähernd zur Norm heruntergebracht worden ist. Um eine vollständige Intermission zu erreichen, wird das Chinin am besten gegen Abend verabreicht, weil dann die normale Morgenremission mit dem Effekt der Chininwirkung zusammen trifft.

Als weiteres fiebersenkendes Mittel erwähnt Liebermeister Digitalis, namentlich bei Pneumonien. Es wurde zuerst von Traube als wirksames antipyretisches Mittel nachgewiesen. An Versuchen bei gesunden Hunden wurde neben der Abnahme der Pulsfrequenz und Zunahme des Blutdrucks ein Sinken der Temperatur festgestellt. Während der Steigerung des arteriellen Blutdrucks und der Abnahme der Temperatur im Körperinnern zeigte sich eine Temperaturzunahme an der Körperoberfläche. Der innere Temperaturabfall beruht demnach auf einer Beschleunigung des Blutstroms durch die peripheren Teile. Die Digitalis steht dem Chinin bedeutend nach, weil die antipyretische Wirkung weniger sicher ist und weil mit dem Auftreten der antipyretischen Wirkung häufig auch unangenehme Wirkungen zustande kommen, z. B. Erbrechen, wenn größere Dosen angewandt werden. Ferner sei größte Vorsicht geboten in Fällen, bei denen ein gewisser Grad von Herzschwäche besteht. Liebermeister wendet bei kontinuierlichem Fieber lieber das Chinin an, wodurch künstliche Intermissionen hergestellt werden. Je mehr aber das Fieber remittierend oder intermittierend ist, um so mehr ist Digitalis angezeigt.

Als weiteres Antipyretikum wird von Liebermeister, ebenso wie von Binz, Veratrin empfohlen und sehr viel angewandt. Nach Liebermeister kann damit in Fällen, bei denen Chinin nicht mehr genügend wirkt, eine vollständige Intermission erreicht werden. Er gab stündlich c. 5 mg Veratrin, bis starke Uebelkeit und Erbrechen erfolgte.

Die Salicylsäure wird von Liebermeister für das sicherste Antipyretikum gehalten. Es überträfe das Chinin bei weitem an Sicherheit und Wirkung. Er gab 4 bis 6 g tgl.

Weiterhin erwähnt er, daß Alkohol — die Beobachtungen machte er an sich selbst — eine leichte Temperaturherabsetzung bewirke. Außerdem gäbe es noch eine große Zahl anderer Mittel, von denen eine genauere therapeutische Erfahrung bis jetzt noch nicht vorliege, z. B. Säuren, bes. organische Säuren, Kalisalze, Arsenik-,

Antimon-, Jodpräparate. Das Sinken der Temperatur bei Einwirkung von Tartarus stibiatus sei vielleicht als Teilerscheinung des Collapses aufzufassen, ebenso wie auch andere Brechmittel und starkwirkende Abführmittel, so wie zahlreiche Gifte, wenn sie in vergiftenden Dosen gegeben werden, ein Sinken der Temperatur durch Collaps bewirkten. (S. 633 u. ff.)

Die Entwicklung der modernen Antipyretika fällt zusammen mit der ersten Entwicklung der experimentellen Pharmakologie.

In der ersten Auflage seines „Lehrbuchs der Pharmakologie" (1883) sagt Schmiedeberg (S. 96) über das Chinin, daß es infolge der energischen Einwirkung auf die Respiration und das Herz, in ähnlicher Weise wie das Veratrin (S. 88), durch die Anfangsstufen eines Collapses sowohl die Temperatur als auch den Stoffwechsel vermindere. Während aber bei jenem Alkaloid die letztgenannten Folgen nur in dieser Art zustande kämen, ließe sich für das Chinin schon auf Grund seiner therapeutischen Wirkungen ein von den Veränderungen der Respiration und Herztätigkeit unabhängiger selbständiger Einfluß auf die elementaren Stätten des Stoffumsatzes annehmen. Dahin gehörten die Beobachtungen, daß, wie Binz schon andeutete, Chinin die Säurebildung im Blut hindere, ebenso daß Spaltungen, Oxydationen und Synthesen beeinträchtigt und dementsprechend der Stoffwechsel und die Wärmebildung herabgesetzt würden. Gewöhnlich erhielte man nach kleinen Dosen von Chinin eine Steigerung, nach größeren meist eine Abnahme der Temperatur. Größere Gaben vermindern unter normalen Verhältnissen und im Fieber ziemlich regelmäßig die Temperatur und den Stoffwechsel. Welchen Anteil der direkte Einfluß des Alkaloids auf das Gewebe und ein gewisser Grad von künstlichem Collaps hat, glaubte Schmiedeberg schwer entscheiden zu können. Wenn bei kontinuierlichem Fieber ein rasch einleitender Temperaturabfall nach Anwendung des Mittels eintritt, fehlten dabei niemals die Anfänge einer collapsartigen Wirkung, genau so wie beim Veratrin. Die Wirkungsweise des Chinins sei keine spezifische, denn auch andere Substanzen, wie Alkohol, Carbolsäure, ätherische Oele und Pflanzenbasen zeigten ähnliche Eigenschaften. Das Chinin erscheine deshalb bevorzugt, weil es im menschlichen Organismus, abweichend von den genannten Stoffen, weder rasch verschwinde noch besonders giftig sei. Schmiedeberg glaubte, nicht zweifeln zu dürfen, daß es gelingen würde, unter zahlreichen aromatischen Verbindungen solche zu finden, die noch besser als das Chinin die Stoffwechselvorgänge hemmen. Der Anfang sei mit der Salicylsäure gemacht worden (S. 99), die wie Chinin in kleineren Dosen eine Steigerung, bei größeren jedoch eine Verminderung der Temperatur hervorrufe. Er weist besonders darauf hin, daß die an normalen Tieren, namentlich an Kaninchen gewonnenen Resultate über das Verhalten der Temperatur und des Stoffwechsels unter dem Einfluß der antifebrilen Mittel für die

Beurteilung ihrer Brauchbarkeit am Krankenbette nicht allein maßgebend seien. Von den Substanzen, die zu seiner Zeit als antifebrile Mittel Anwendung gefunden haben, nennt er besonders Benzoesäure, Hydrochinon, Resorzin, Thymol, Chinolin, Oxyhydromethylchinolin oder Kairin. (S. 251.)

In seiner 2. Auflage (1888) berichtet Schmiedeberg über die Gruppe des Chinins nichts Neues, dagegen bringt er die Gruppe des Antipyrins in einem besonderen Kapitel (S. 104). Es seien Chinolin- und Benzolderivate in Anwendung gekommen, die sich wider Erwarten als fieberwidrige Mittel bewährt hätten. Es sei Antipyrin aufgekommen. Bei gesunden Menschen bleibe die Temperatur nach kleineren Dosen unverändert, nach größeren etwas herabgesetzt. Ganz besonders leicht werde aber die gesteigerte Temperatur fiebernder Kranker durch die Stoffe dieser Gruppe herabgesetzt. Was die Dosierung betrifft, nähme mit der Steigerung der Dosen auch der Temperaturabfall zu, bis die Norm erreicht sei. Als Ursache der Temperaturherabsetzung glaubt Schmiedeberg, daß es sich weniger um Collapstemperaturen handele durch Wirkung auf Herz und Nervensystem, sondern daß die Wärmeproduktion vermindert und die Wärmeabgabe vermehrt sei. Von den aromatischen Verbindungen, die Einfluß auf Temperatur und Stoffwechsel ausüben, führt Schmiedeberg außer den Mitteln in der 1. Auflage noch Acetanilid an, auch Antifebrin genannt.

In der 3. Auflage (1895) berichtet Schmiedeberg, daß die Zahl der Antipyretika durch die chemische Industrie eine dauernde weitere Vermehrung erfahre. Es seien Chinolin-, Anilin- und Hydrazinderivate, die hauptsächlich durch eine Art narkotischer Wirkung auf die wärmeregulierenden Gehirnzentren in erster Linie fieberhafte und fieberartige Temperaturen herabzusetzen vermöchten und im Vergleich zu dieser Wirkung auf andere Gebiete des Zentralnervensystems nur einen geringen Einfluß ausübten. (S. 139.) Von den Chinolinderivaten kämen außer Thallin Derivate unter dem Namen Analgen und Thermifugin in Betracht. Außerdem führt er Acetanilid an, ein Anilinderivat, das in eine Säureverbindung übergeführt, weit weniger giftig sei und die antipyretische und narkotische Wirkung besser in den Vordergrund treten lasse, ferner Phenacetin, Lactophenetidid und eine Reihe anderer.

Zur Erklärung des Zustandekommens der vermehrten Wärmeabgabe denkt Schmiedeberg neben der narkotischen Wirkung auf die wärmeregulierenden Zentren an eine Erweiterung der Hautgefäße, wodurch die Abkühlung des Blutes sehr begünstigt würde. Bleibe der arterielle Druck dabei niedrig, könne man mit Stoffen der Digitalingruppe nachhelfen.

Wegen der narkotischen Wirkungen würden diese Substanzen auch als schmerzstillende Mittel gebraucht, besonders bei rheumatischen Schmerzen usw.

In den weiteren Auflagen bringt Schmiedeberg über die Antipyretika nichts wesentlich Neues. Er nennt noch das Pyramidon, das eine ausgedehnte Anwendung in demselben Sinne wie Antipyrin erfahre.

Zur Geschichte der neueren Mittel wäre im einzelnen noch folgendes zu sagen:

Bei den Versuchen, Chinin ähnliche Stoffe zu synthetisieren, wurde von Knorr 1884 das Phenyldimethylpyrazolon gefunden, das durch seine wesentlich bessere entfiebernde und gleichzeitig schmerzstillende Wirkung die bisher verwandten Antipyretika bald weitgehend verdrängte und seinerseits wieder durch das 1896 synthetisierte in beiden Richtungen deutlich stärker wirksame Pyramidon stark zurückgedrängt wurde.

Ueber die Entdeckung und Einführung der beiden wichtigsten antipyretischen Anilinderivate, Acetanilid und Phenazitin berichtet Karl Duisberg in seinen Lebenserinnerungen (zitiert in der Süddeutschen Apothekerzeitung 77. Jahrgang, S. 857):

„Da ich (Karl Duisberg) nicht mehr viel Zeit für selbständiges experimentelles Arbeiten hatte, so überließ ich ihm (Otto Hinsberg) meinen Arbeitsplatz und schlug ihm vor, er möge doch einmal die Acetylverbindung des Paraphenetidins aus dem in großen Mengen auf dem Hof lagernden Paranitrophenol herstellen, um zu sehen, ob sich diese denn nicht ähnlich wie Acetanilid verhielte. Die Mediziner Kahn und Hepp in Straßburg hatten nämlich gefunden, als sie Versuche mit Naphthalin, das sie aus einer Apotheke bezogen hatten, an Tieren machten, daß der Apotheker sich vergriffen hatte und ihnen an Stelle von Naphthalin ein anderes Produkt geliefert hatte. Dr. Hepp sandte das vermeintliche Naphthalin an seinen Bruder, der Chemiker bei Kolle u. Co. in Biebrich war. Dieser stellte fest, daß die antipyretisch wirkende Substanz Acetanilid war, und Kolle u. Co. brachten bald darauf das Acetanilid unter dem geschützten Namen Antifebrin in den Handel. Hinsberg stellte aus Nitrophenetol, das in der bei uns üblichen Weise durch Alkylieren des Nitrophenolkaliums mit Bromäthyl in mit Handtüchern umwickelten und in heiße Wasserbäder gelegten Bierflaschen gewonnen war, durch Reduktion das bekannte Phenetidin und daraus durch Kochen mit Eisessig die Acetylverbindung her. Er nahm das Produkt mit nach Freiburg, um es dort dem ihm befreundeten Prof. Kast zu übergeben. Als dann Kast, ohne erst dem Produkt größere Bedeutung beizumessen, fand, daß die Acetylverbindung des Paraphenetidins das Antifebrin erheblich übertraf, wurde das Produkt unter dem Namen Phenacetin in den Handel gebracht. Gleichzeitig wurde im November 1888 auch die Fabrikation des Schlafmittels Sulfonal aus dem Aethylmerkaptan aufgenommen. Durch diese beiden Produkte wurde die Basis für die pharmazeutische Abteilung geschaffen."

Lactophenin wurde kurze Zeit später auf Grund von Untersuchun-

gen Schmiedebergs eingeführt, der eine besonders starke allgemein beruhigende Wirkung gefunden hatte.

Die Salicylsäure wurde 1874 von Kolbe entdeckt. Durch die Beobachtung ihrer fieberherabsetzenden Wirkung*) fand die schon früher geübte Anwendung der salicylhaltigen Weidenrinde als Fiebermittel ihre Erklärung. In der Absicht, die Nebenwirkungen der Salicylsäure auf den Magen zu vermeiden, wurde ihr Essigsäureester eingeführt (Dreser 1899), der sich aber dann als in gewisser Beziehung (hinsichtlich zentraler Wirkung vor allem) auch sonst noch vorteilhaft von der Salicylsäure unterschied.

Die Vorstellungen über die Wirkungsweise.

Was nun die Vorstellungen über die Wirkungsweise über die Fiebermittel anlangt, so geht aus der einschlägigen Literatur (vergl. Schmiedeberg I. u. II. Auflage) klar hervor, daß man frühzeitig erkannt hatte, daß die Temperatursenkung auf Mittel wie Veratrin, Digitalis, Akonit keine primäre und spezifische entfiebernde Wirkung dieser Stoffe darstelle, sondern sekundär als Begleiterscheinung einer schweren Allgemeinvergiftung (Collaps) eintritt.

Es ist daher zunächst oft sichtlich den Forschern schwer gefallen, bei den neuen von der Chemie gelieferten Stoffen einen anderen, gar spezifischen antipyretischen Wirkungsmechanismus anzunehmen. Da außerdem Fiebertemperatur in der Regel schon auf kleinere Dosen anspricht als die Normaltemperatur, so kann es nicht Wunder nehmen, daß sich die Meinung da und dort festsetzte, als ob eine Senkung der Normaltemperatur durch antipyretische Stoffe immer nur sekundär durch Giftwirkung (Collapstemperatur!) zustande komme und deshelb mit der fiebersenkenden Wirkung derselben Stoffe an sich nichts zu tun hätte. In den experimentellen Arbeiten, die sich mit dieser Frage beschäftigen, finden sich jedoch keine Beweise für diese Meinung.

Die Wirkungsanalyse stützt sich vor allem auf Ausschaltungsversuche mittels Durchschneidung im Nervensystem. Claude Bernard 1852 hatte zuerst den Einfluß des Halssympathikus auf das Temperaturverhalten (und den Kreislauf) kennengelehrt. Bei der Durchschneidung im Halsmark fällt die Körpertemperatur ab, sobald die Durchschneidung den Sympathikus vom Zentralnervensystem abtrennt. Liebermeisters Beobachtung am Menschen und die Tierexperimente von Pflüger und seinen Mitarbeitern führten zu der Annahme einer zentralen Regulation der Wärmeproduktion.

---

*) Vergl. Ebuß, Zentralblatt für mediz. Wissenschaft 1875. Zur antipyretischen Bedeutung der Salicylsäure, Stuttgart 1876, zitiert nach dem Handbuch der Pharmakologie I. S. 984.

Die durch den sogenannten Fieberstich eingetretene Temperatursteigerung erklärte Heidenhain (1874) als eine Reizerscheinung. An solchem Gehirnstichfieber wurden zuerst von Gottlieb antipyretische Substanzen ausgewertet, nachdem frühere Versuche durch Injektion pyrogener Stoffe, Fieber zu erzeugen, wegen zu großer individueller Abweichungen nicht befriedigten. Am Fieberstichtier fand er gut wirksam Antipyrin (0.5 g. s. c.), Morphin (0.01 g), in den entsprechend größeren Dosen auch Codein (0.03 g); Natriumsalicylat (0.5 g) und Chinin (bis 0.1 g) waren am Fieberstichtier wesentlich weniger stark wirksam. Dagegen erwähnt auch Gottlieb, daß Chinin ebenso wie Antipyrin und Morphin an septisch fiebernden Tieren temperatursenkend wirke. Er weist ferner auf die Parallelität antipyretischer und analgetischer Wirkung hin. An dieser Sachlage hat sich auch im Laufe der weiteren Erforschung nichts Wesentliches geändert, und sie zeigt, daß rein auf dem praktischen Endeffekt hin gesehen das Gehirnstichfieber zur Bestimmung antipyretisch wirkender Substanzen überhaupt nicht entscheidend sein kann, was wohl auch der Grund ist, daß heute fast wohl überall die Auswertung antipyretischer Mittel am Eiweißfieber geschieht.

Die Prüfung der Antipyretika am Normaltier.

Was die Wirkung auf die normale Körpertemperatur anlangt, so wurde schon oben darauf hingewiesen, daß wohl die Temperaturabnahme auf die älteren Collapsmittel als sekundär angesehen wurden, daß aber gerade für die neueren Mittel, wie Antipyrin, auch die Temperatursenkung am Gesunden als eine primäre und spezifische Wirkung betrachtet wird. Allerdings wird überall die besonders große Empfindlichkeit des Fiebernden betont.

In vorausgehenden Arbeiten des Instituts (vergl. Drehmann, Dissertation Tübingen) wurde bereits an einer Reihe von Stoffen gezeigt, daß das normale Kaninchen auf Applikation der praktisch angewandten Antipyretika mit deutlichen Temperatursenkungen antwortet, ehe andere auffällige und stärkere Allgemeinerscheinungen vorhanden sind; im Gegensatz dazu zeigten die Versuche mit Narkotika, daß schon sehr weitgehende Lähmungszustände dazu gehören, um sekundär und somit unspezifisch die Körpertemperatur merklich zu senken.

Zur weiteren Klärung der Ansprechbarkeit der Normaltemperatur wurden in der vorliegenden Arbeit eine große Anzahl temperatursenkender (Chininpräparate) und temperatursteigender Mittel (Krampfmittel) untersucht.

In weiteren Arbeiten des Instituts (vergl. Weitzsäcker) waren

Beobachtungen gemacht worden, die auf einen Einfluß der Ernährungsart auf die Ansprechbarkeit der Temperaturregulation hinzuweisen scheinen. Insbesondere schien die Fiebertendenz bei Injektion von Eiweißkörpern bei Haferkost deutlicher zu sein wie bei Kraut- oder Rübenkost. Diese Beobachtungen erforderten eine eingehende Nachprüfung an größerem Material, diese wurde im Laufe der vorliegenden Untersuchung durchgeführt.

Versuchsanordnung:

Wie schon erwähnt, wurden die Versuche an Kaninchen ausgeführt. Es wurden in allen Fällen für die entscheidenden Vergleichsversuche möglichst gleichartiges Tiermaterial verwendet, das längere Zeit unter gleichen Bedingungen im Institutsstall gehalten wurde. Für die besonders wichtige Nachprüfung des Ernährungseinflusses wurden unter Benutzung mehrerer Würfe die Anordnung getroffen, daß in jeder Versuchsgruppe Tiere desselben Wurfes miteinander verglichen werden konnten.

Die Ernährung der Tiere geschah für die allgemeinen Versuche in der üblichen Weise mit Hafer und Rüben, für die Sonderformen, teils nur mit Rüben, teils mit Hafer unter Beigabe von Trinkwasser.

Die Zufuhr der Substanzen geschah mit der Schlundsonde, oder durch subkutane, bei einzelnen Substanzen auch durch intravenöse Injektionen. Die Tiere wurden während der Versuche in demselben Raum gehalten, in dem sie sich dauernd befanden. Die Temperatur des Raumes schwankte zwischen 19 und 21 Grad. Von der Anwendung besonderer Wärmekästen wurde abgesehen, nachdem sich bei der gegebenen Stalltemperatur einerseits die unbehandelten Kontrolltiere ihre Körpertemperatur ausreichend konstant hielten, andererseits die Versuchstiere sowohl auf temperatursenkende wie -steigende Agentien grundsätzlich gut ansprachen und sich weiterhin ergeben hatte, daß unterschiedliches Verhalten der Temperaturbewegungen weniger von äußeren Bedingungen, sondern in der Hauptsache von dem individuellen Verhalten der Tiere abhängig war.

Die Messungen geschahen mit wenigen Ausnahmen durchweg während der Mittagszeit. Vor Behandlung der Tiere wurde die Normaltemperatur im Stundenabstand mehrmals gemessen. Die Messung geschah mit einem geraden Thermometer, der gleichfalls in das Rektum eingeführt wurde, wobei die Tiere von dem Messenden unter dem Arm gehalten wurden.

Die Versuchsergebnisse sind in Temperaturdifferenzen zu der dann jeweils vor dem Versuch gemessenen Normaltemperatur tabellarisch zusammengestellt. Die in jedem Versuch eingetretene größte Abweichung von der Norm ist durch Unterstreichen hervorgehoben.

I. Temperatursenkende Mittel.

Nachdem schon Drehmann die starke temperatursenkende Wirkung von Chininhydrochlorid an normalen Kaninchen bestätigt hatte, wurde eine Reihe anderer Chininsalze organischer Säuren miteinander verglichen, die sich durch ihre verschiedene Wasserlöslichkeit unterschieden. Es handelt sich um Salze von Camphersäuren, deren eine Carboxylgruppe verestert war. Als wasserlösliches Vergleichspräparat diente das bekannte camphersaure Chinin. Die Versuche sind in Tabelle I wiedergegeben. Bei camphersaurem Chinin liegt die tödliche Grenzdosis bei 0,5 g p. kg. per oral. Eine deutliche etwa 1 Grad betragende Temperatursenkung zeigt sich bei 0,4 g. p. kg., ohne daß andere Wirkungen in Erscheinung traten. Die Gesamtdauer der Temperatursenkung bewegt sich zwischen 7 und 12 Stunden. Bei campherguajakolsaurem Chinin führte 0,9 g. p. kg. noch zu keinen Vergiftungserscheinungen. Die Senkung der Temperatur liegt zwischen 0,45 und 0,6 g p. kg., ziemlich ähnlich wie bei camphersaurem Chinin um 1,0 herum. Dabei hält im Durchschnitt die Senkung unter die Normaltemperatur aber fast durchweg etwas länger an. Auch bei den andern camphersauren Salzen wird 0,9 g, z. T. noch mehr, ohne Giftwirkung ertragen. Dabei ist die stärkste Senkung der Temperatur in der Regel geringer als die bei camphersaurem Chinin. Die geringere Löslichkeit dieser Salze macht sich somit in einer geringeren Giftigkeit und einer milderen Wirkung auf die Körpertemperatur bei z. T. längerer Wirkungsdauer bemerkbar.

Tabelle I.

Camphersaures Chinin.

Dosen g/kg p. o.	Normal-temperatur	Tiefste Temperatur	Dauer der Temperaturerniedrigung in Stunden	Sonstige Wirkung
0.4	38.2	— 0.9	9	o. B.
0.4	38.5	— 1.0	10	„
0.4	38.4	— 1.1	11	„
0.4	38.3	— 0.7	7	„
0.4	38.4	— 1.4	12	„
0.4	38.2	— 1.6	12	„
0.5	38.2	— 1.0	11	tot nach einigen Stunden
0.6	—	—	—	Krämpfe, tot
0.6	—	—	—	Krämpfe, tot
0.6	37.5	— 1.5	10	o. B.

Campherguajakolsaures Chinin.

0.45	38.7	— 0.8	12	o. B.
0.45	37.8	— 1.3	9	„
0.6	38.2	— 1.6	11	„
0.6	38.6	— 0.3	4	„
0.6	38.8	— 0.6	10	„
0.6	37.5	— 1.5	12	„
0.75	38.1	— 1.4	12	„
0.75	37.9	— 1.4	12	„
0.9	38.0	— 1.5	11	„
0.9	37.3	— 2.0	über 12	„

Campherbenzylestersaures Chinin.

0.6	38.0	— 0.7	10	o. B.
0.9	38.2	— 0.5	7	„
0.9	36.7	— 2.1	10	„
1.2	38.4	— 0.5	11	„

Campherthymolestersaures Chinin.

0.6	38.3	— 0.6	11	o. B.
1.2	37.6	— 1.2	11	„

Camphercresolestersaures Chinin.

0.6	38.2	— 0.7	8	o. B.
0.6	38.7	— 0.7	9	„
0.6	38.5	— 0.8	10	„
0.9	37.8	— 0.8	9	„
0.9	37.4	— 1.5	18	„

Camphermentholestersaures Chinin.

0.45	38.4	— 0.8	12	o. B.
0.45	38.5	— 0.7	7	„
0.6	38.3	— 0.8	10	„
0.6	38.4	— 1.1	9	„
0.9	38.2	— 1.1	12	„

II. Krampfmittel.

Im folgenden Abschnitt sind einige Krampfmittel aufgeführt worden, die teils von vorneherein eine temperatursteigernde Wirkung erwarten ließen, von denen aber auch z. T. in der Literatur Temperatursenkung berichtet wird. Zu den ersten gehört das stärkste bisher bekannt gewordene temperatursteigernde Mittel Tetrahydro-ß-naphtylamin, das bei subkutanen Injektionen von 50 mg p. kg. in der Tat maximal 3 Grad betragende und sich über 4 Stunden hinziehende Erhöhung der Körpertemperatur des Normalkaninchens herbeiführte, wobei allerdings merkliche motorische Uebererregungserscheinungen zu beobachten waren, die jedoch keinesfalls die enorme Temperaturerhöhung bewerkstelligen können. Als zweites wurde Neospiran geprüft und dabei 25 mg p. kg. s. c. deutlich wirksam gefunden (Temperatursteigerung etwa 1 Grad maximal). Die doppelte Dosis wirkte schon nach kurzem durch Krämpfe tödlich. Von den beiden anderen untersuchten Stoffen Veratrin und Pikrotoxin wird in der Literatur vor allem von Harnack eine temperatursenkende Wirkung angegeben. Wir haben Dosen an der Grenze der Ertragbarkeit untersucht, ohne eine solche Senkung beobachten zu können. Veratrin war in der halben tödlichen Dosis ohne ausgesprochene Wirkung, Pikrotoxin zeigte bei 0,5 mg p. kg. i. v. eine eindeutige 2 Grad betragende und mehrere Stunden anhaltende Temperatursteigerung. Krampfzustände, die für die eingetretene Temperatursteigerungen verantwortlich gemacht werden könnten, waren dabei nicht vorhanden.

Tabelle II.

Wirkung von Injektionen mit
Veratrin
Pikrotoxin
Tetrahydro-β-naphtylamin
Neospiran
auf die Temperatur bei normaler Kost.

Temperatur vor Injektion	Temperaturveränderung nach Stunden: 1	2	3	4	5	6	7
Veratrin	1 mg p kg s. c. tot nach 1 Stunde						
	0,3 mg p. kg s. c.						
	39,5	+ 0,1	— 0,1	+ 0,5	+ 0,3	+ 0,1	
Pikrotoxin	3 mg p. kg i. v. Nach Injektion starke Krämpfe, tot.						
	1 mg p. kg i. v. Nach 20 Minuten Krämpfe, keine Reaktion.						
	0,5 mg p. kg i. v.						
	39,5	+ 1,1	+ 2,0	+ 8,0	+ 0,2		
Tetrahydro-β-naphtalin	0,05 g p. kg s. c.						
	39,6	+ 0,9	+ 2,9	— 3,7	+ 1,9	+ 0,8	
Neospiran	2 ccm p. kg s. c. Nach 3 Minuten tonische, klonische Krämpfe, tot.						
	1 ccm p. kg s. c. Nach 15 Minuten tonische, klonische Krämpfe, tot.						
	0,5ccm p. kg s. c.						
	40,1	+ 0,8	+ 1,2	+ 0,4	0,0		

III. Beeinflussungsversuche der Ansprechbarkeit der Tiere durch verschiedene Kostformen.

Um die einleitend erwähnte Abhängigkeit der Temperaturveränderlichkeit zu prüfen, wird eine größere Anzahl von Versuchen angestellt, bei denen die temperatursteigernde Wirkung fortlaufender Pferde- und Rinderinjektionen teils unter normaler (Hafer und Rüben), teils unter säuernder (Hafer), teils unter alkalisierender (Rüben) Fütterung untersucht wurde. Bei einer weiteren Versuchsreihe wurden als temperatursteigernde Mittel wässrige Extrakte von Aleuronat verwendet. Die Versuche sind nach Versuchstieren zusammengefaßt.

Wie in Vorversuchen kontrolliert wurde, macht sich die reaktionsumstimmende Wirkung von Hafer- bezw. Rübenkost schon vom 2. Tag der Fütterung an der Harnreaktion sehr deutlich bemerkbar. Die Injektionen wurden teils i. v., teils — vor allem im Hauptversuch — s. c. verabreicht. Alle näheren Einzelheiten der Anordnung sind aus den Tabellen ersichtlich. Die erstmalige Injektion von Serum führt in der Regel nur zu sehr geringen Temperaturbewegungen. Bei Wiederholung der Injektion in nicht zu langen Zwischenräumen tritt fast durchweg eine zunehmende Temperaturerhöhung ein. Doch ist das Ausmaß dieser Temperaturbewegungen von Tier zu Tier außerordentlich verschieden. Jedenfalls viel stärker als ein etwaiger Einfluß verschiedener Kostformen. Bei Aenderung der Kostform am selben Tier konnte ebenfalls ein sehr wechselndes Verhalten beobachtet werden, z. T. machte sich die säuernde Kost in einer Begünstigung der Temperatursteigerung bemerkbar, so wie es in den Vorversuchen von Weitzsäcker beobachtet worden war, z. T. wirkte aber auch die alkalisierende Kost begünstigend, z. T. war überhaupt kein deutlicher Einfluß der Kost vorhanden. Es wurden viele Versuche gemacht, durch Aenderung der Dosis und des Zeitintervalls der Serumapplikationen zu klaren Ergebnissen zu kommen, jedoch ohne Erfolg. Ebenso schwankend waren die Ergebnisse bei Aleuronatextrakten und Kochsalzgaben. Im großen ganzen war allerdings der Typus der Fieberreaktion bei ein und demselben Tier durchweg sehr ähnlich.

Tabelle III.

Wirkung von Injektionen mit Pferde- und Rindersera auf die Temperatur bei normaler Kost.

Temperatur vor Injektion	Temperaturänderung nach Stunden: 1	2	3	4	5	6	8	10	12
Kaninchen A:									
1. Injektion Pferdeserum 3 ccm p. kg i. v.									
38.5	+0.7	+0.6	+0.5	+0.3	+0.2	+0.1	+0.0		
2. Injektion Pferdeserum 10 ccm p. kg s. c.									
nach 8 Tg. 40.0	−0.4	−0.5	−0.4	−0.2	0.0				
Pferdeserum 1 ccm p. kg i. v.									
39.2	+0.6	+0.8	+0.6	+0.3	+0.2	0.0			
Pferdeserum 10 ccm p. kg i. v.									
39.2	+0.2	+0.3	+0.2	−0.4	−0.4	−0.3	0.0		
							nach Injektion Krämpfe		
Pferdeserum 1 ccm p. kg s. c.									
39.1	−0.4	−0.3	−0.2	−0.2	−0.1	0.0			
Kaninchen B:									
1. Injektion Rinderserum 10 ccm p. kg s. c.									
39.7	−0.7	−1.0	−0.7	−0.6	−0.2	0.0			
2. Injektion Rinderserum 3 ccm p. kg i. v.									
39.8	+0.2	+0.1	0.0	−0.1	−0.1				
Rinderserum 1 ccm p. kg i. v.									
39.5	−0.2	+0.2	+0.3	+0.2	0.0				
Kaninchen C:									
1. Injektion Rinderserum 3 ccm p. kg i. v.									
39.5	−0.4	+0.1	+0.4	+0.1	0.0				
2. Injektion Rinderserum 10 ccm p. kg s. c.									
39.5	+0.1	+0.3	+0.4	+0.2	0.0				
Rinderserum 10 ccm p. kg i. v.									
39.9	−0.9	−0.8	−0.5	−0.4	−0.2				
Kaninchen D:									
1. Injektion Pferdeserum 3 ccm p. kg s. c.									
39.1	−0.5	−0.2	−0.1	0.0					
2. Injektion Pferdeserum 10 ccm p. kg i. v.									
40.1	−0.7	−0.6	−0.1	0.0					
Rinderserum 3 ccm p. kg s. c.									
40.0	−0.3	−0.6	−0.7	−0.8	−0.7	−0.5	−0.2		

Wirkung subkutaner Injektionen mit Pferdeserum 1 ccm p. kg.

1. Versuchstier.

	Temperatur vor Injektion	Temperaturänderung nach Stunden: 1	2	3	4	5	6	8	10	12
Haferkost:										
30. 10.	39.5	−0.2	−0.2	−0.1	−0.1	−0.1	0.0			
4. 11.	39.2	+0.1	+0.3	+0.3	−0.8	+0.9	+0.8	+0.6	+0.3	
6. 11.	39.2	+0.1	+0.5	+0.8	+0.8	+0.6	+0.5	+0.4	+0.3	
13. 11.	39.6	0.0	+0.1	+0.3	+0.6	+0.7	+0.6	+0.4	+0.3	
20. 11.	38.9	+0.1	+0.3	+0.7	+1.4	+1.3	+1.1	+0.6	+0.1	
27. 11.	39.0	+0.3	+0.6	+0.9	+1.1	+1.2	+1.4	+1.3	+0.6	
Rübenkost:										
9. 12.	39.3	+0.3	+0.5	+0.6	+1.1	+1.4	+1.3	+1.0	+0.7	
11. 12.	39.2	+0.2	+0.3	+0.6	+0.6	+0.3	+0.3			
	3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
15. 12.	39.2	+0.2	+0.4	+0.5	+0.5	+0.4	+0.4	+0.3		
	Serum 1 ccm + 3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
19. 12.	39.5	−0.2	−0.7	−0.2	+0.3	+0.7	+1.0	+1.2	+0.5	tot

Wirkung subkutaner Injektionen mit Pferdeserum 0.3 ccm p. kg.

2. Versuchstier.

Haferkost:										
30. 10.	39.6	−0.1	−0.1	−0.2	−0.1	0.0				
4. 11.	39.4	+0.1	+0.2	+0.3	+0.3	+0.2	+0.1			
6. 11.	39.3	+0.1	+0.2	+0.2	+0.2	+0.2				
13. 11.	39.5	−0.2	−0.3	−0.1	+0.1	+0.3	+0.3	+0.2		
20. 11.	39.6	0.0	−0.1	0.0	+0.1	0.0				
27. 11.	39.5	+0.2	+0.2	+0.1	0.0					
Rübenkost:										
9. 12.	39.5	+0.3	+0.2	+0.1	+0.1	0.0				
11. 12.	39.8	+0.1	+0.3	+0.5	+0.3	−0.1	−0.2	−0.2		
	3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
15. 12.	39.7	−0.1	0.0	+0.3	+0.2	−0.1	−0.2	−0.2		
	Serum 1 ccm + 3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
19. 12,	40.0	−0.5	−0.3	−0.1	0.0	0.0				
	Serum 0.3 ccm p. kg s. c.									
8. 1.	39.9	−0.2	−0.4	−0.2	−0.1	0.0				

Wirkung subkutaner Injektionen mit Pferdeserum 1.0 ccm p. kg.

3. Versuchstier.

	Temperatur vor Injektion	Temperaturänderung nach Stunden: 1	2	3	4	5	6	8	10	12
Haferkost:										
30. 10.	39.3	−0.1	−0.2	−0.2	−0.1	0.0				
4. 11.	39.5	−0.1	−0.2	0.0	+0.1	+0.2	0.0			
6. 11.	39.3	−0.2	−0.2	+0.1	+0.3	+0.3	+0.3	+0.1		
13. 11.	39.3	0.0	+0.2	+0.5	+0.6	+1.1	+1.0	+0.7	+0.2	
20. 11.	39.1	+0.2	+0.3	+0.7	+1.3	+1.4	+1.3	+1.1	+0.8	
27. 11.	39.2	+0.2	+0.3	+0.3	+0.4	+0.5	+1.0	+0.8	+0.3	
Rübenkost:										
9. 12.	39.5	+0.2	+0.3	+0.4	+0.8	+1.3	+1.1	+0.5	+0.2	
11. 12.	38.9	+0.2	+0.4	+0.6	+0.8	+0.9	+0.7	+0.2		
	3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
15. 12.	39.4	+0.1	+0.2	+0.4	+0.9	+0.7	+0.6	+0.4		
	Serum 1 ccm + 3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
19. 12.	39.9	+0.2	+0.4	+0.6	+0.6	+0.4	+0.2	0.0		
	Serum 1 ccm p. kg s. c.									
8. 1.	40.1	+0.1	+0.2	+0.3	+0.3	+0.2	+0.2	0.0		

Wirkung subkutaner Injektionen mit Pferdeserum 1.0 ccm p. kg.

4. Versuchstier.

Haferkost:										
30. 10.	39.5	−0.3	−0.4	−0.5	−0.4	−0.4	−0.2	0.0		
4. 11.	39.3	+0.1	+0.2	+0.2	+0.3	+0.4	+0.2	0.0		
5. 11.	39.5	0.0	+0.1	+0.2	+0.4	+0.2	0.0			
13. 11.	39.2	−0.1	−0.2	0.0	+0.1	+0.2	+0.2	+0.1		
20. 11.	39.5	+0.1	+0.2	+0.3	+0.2	+0.1	0.0			
27. 11.	39.2	0.0	+0.1	+0.2	+0.3	+0.5	+0,3	0.0	−0.1	
Rübenkost:										
9. 12.	39.5	+0.2	+0.5	+0.7	+0.8	+0.5	+0.2	0.0		
11. 12.	39.3	+0.1	+0.3	+0.7	+0.8	+0.8	+0.7	+0.3	0.0	
	3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
15. 12.	39.5	+0.1	+0.3	+0.4	+0.8	+0.6	+0.3	+0.2		
	Serum 1 ccm + 3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
19. 12.	39.5	+0.2	+0.4	+0.5	+0.5	+0.3	+0.3	+0.1		
	Serum 1 ccm p. kg s. c.									
8. 1.	39.7	+0.1	+0.2	+0.4	+0.7	+0.8	+0.7	+0.6	+0.3	

Wirkung subkutaner Injektionen mit Pferdeserum 0.3 ccm p. kg.

5. Versuchstier.

	Temperatur vor Injektion	Temperaturänderung nach Stunden 1	2	3	4	5	6	8	10	12
Haferkost:										
30. 10.	40.1	−0.4	−0.3	−0.1	−0.1	−0.2	−0.1	0.0		
4. 11.	40.1	0.0	−0.1	0.0	+0.2	+0.1	0.0			
6. 11.	39.9	−0.1	−0.1	+0.2	+0.4	+0.5	+0.5	+0.3		
13. 11.	40.1	−0.2	−0.2	+0.2	+0.2	+0.1	0.0			
20. 11.	39.9	−0.2	−0.3	−0.2	−0.1	0.0	0.0			
27. 11.	39.9	+0.1	+0.1	+0.2	+0.6	+0.7	+0.6	+0.3	+0.2	
9. 12.	39.7	−0.2	0.0	+0.6	+0.2	0.0	0.0			
11. 12.	39.4	0.0	+0.1	+0.2	+0.3	+0.2	+0.1	0.0		
	3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
15. 12.	39.7	−0.1	0.0	+0.2	+0.2	+0.6	+0.4	+0.2		
	Serum 1 ccm + 3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
19. 12.	39.6	−0.2	0.0	+0.5	+0.7	+0.8	+0.8	+0.6	+0.2	
	Serum 0.3 ccm p. kg s. c.									
8. 1.	39.3	+0.2	+0.4	+0.7	1.1	+1.2	+1.1	+0.5	+0.2	
13. 1.	40.2	+0.1	+0.2	+0.3	+0.6	+0.6	+0.3	+0.3	+0.1	

Wirkung subkutaner Injektionen mit Pferdeserum 0.3 ccm p. kg.

6. Versuchstier.

Haferkost:										
30. 10.	39.4	−0.2	−0.3	−0.4	−0.3	−0.2	−0.1	0.0		
4. 11.	39.0	+0.1	+0.2	+0.3	+0.3	+0.1	0.0			
6. 11.	38.9	+0.2	+0.4	+0.6	+0.6	+0.4	+0.4	+0.2	0.0	
13. 11.	39.3	+0.1	+0.2	+0.2	+0.3	+0.4	+0.4	+0.3	+0.1	
20. 11.	39.1	+0.1	+0.2	+0.3	+0.4	+0.4	+0.3	0.0		
27. 11.	38.9	+0.1	+0.3	+0.3	+0.4	+0.4	+0.3	+0.2	0.0	
Rübenkost:										
9. 12.	39.3	+0.3	+0.3	+0.4	+0.2	+0.2	+0.1	0.0		
11. 12.	39.2	+0.2	+0.5	+0.7	+0.7	+0.6	+0.3	+0.2		
	3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
15. 12.	39.3	−0.3	0.0	+0.5	+0.6	+0.4	+0.2	+0.1		
	Serum 1 ccm + 3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
19. 12.	39.5	−0.2	0.0	+0.2	+0.4	+0.5	+0.5	+0.2		
	Serum 0.3 ccm p. kg s. c.									
8. 1.	39.3	0.0	+0.1	+0.3	+0.6	+0.7	+0.6	+0.4	+0.2	

Wirkung subkutaner Injektionen mit Pferdeserum 0.3 ccm p. kg.

7. Versuchstier.

	Temperatur vor Injektion	Temperaturänderung nach Stunden: 1	2	3	4	5	6	8	10	12
Haferkost:										
30. 10.	39.4	−0.2	−0.1	−0.1	0.0	0.0				
4. 11.	39.0	+0.2	+0.3	+0.4	+0.4	+0.3	+0.2	0.0		
6. 11.	39.0	+0.1	+0.2	+0.4	+0.3	+0.2	+0.1	0.0		
13. 11.	38.8	+0.1	+0.3	+0.4	+0.4	+0.4	+0.3	+0.1		
20. 11.	38.9	−0.2	−0.2	0.0	+0.2	+0.3	+0.2	+0.1		
27. 11.	38.9	+0.1	+0.2	+0.3	+0.4	+0.6	+0.6	+0.4	0.0	
Rübenkost:										
9. 12.	39.3	+0.2	+0.3	+0.4	+0.5	+0.8	+0.4	+0.3	+0.2	
11. 12.	39.2	+0.1	+0.3	+0.4	+0.6	+1.0	+0.9	+0.4	+0.1	
	3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
15. 12.	39.5	+0.1	+0.2	+0.3	+0.1	0,0				
	Serum 1 ccm + 3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
19. 12.	39.3	−0.1	+0.2	+0.7	+0.7	+0.6	+0.5	+0.4	+0.2	tot

Wirkung subkutaner Injektionen mit Pferdeserum 1.0 ccm p. kg.

8. Versuchstier.

Haferkost:										
30. 10.	39.5	−0.1	−0.2	−0.3	−0.5	−0.4	−0.3	0.0		
4. 11.	39.2	+0.3	+0.5	+0.4	+0.4	+0.3	+0.3	+0.2		
6. 11.	39.2	+0.1	+0.3	+0.4	+0.5	+0.6	+0.5	+0.3	+0.2	
13. 11.	39.5	−0.1	−0.2	−0.3	−0.3	−0.2	−0.1	0.0		
20. 11.	39.8	−0.2	−0.4	−0.4	−0.3	−0.2	−0.1	−0.1		
27. 11.	39.1	+0.1	+0.2	+0.2	+0.3	+0.5	+0.3	+0.1		
Rübenkost:										
9. 12.	39.5	−0.2	+0.1	+0.6	+0.6	+0.1	+0.0			
11. 12.	39.5	+0.2	+0.5	+0.8	+0.8	+0.6	+0.4	+0.3		
	3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
15. 12.	39.2	+0,6	+0.8	+0.9	+0.6	+0.5	+0.4	+0.3		
	Serum 1 ccm + 3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
19. 12.	39.3	+0.2	+0.4	+0.5	+0.5	+0.6	+0.4	+0.2	tot	

Wirkung subkutaner Injektionen mit Pferdeserum 1.0 ccm p. kg.

9. Versuchstier.

	Temperatur vor Injektion	Temperaturänderung nach Stunden: 1	2	3	4	5	6	8	10	12
Haferkost:										
28. 10.	38.7	+0.2	+0.3	+0.4	+0.4	+0.3	+0.3	+0.2		
30. 10.	39.5	−0.2	−0.3	−0.4	−0.3	−0.2	−0.1	−0.0	−0.0	
4. 11.	39.2	+0.1	+0.1	+0.2	+0.2	+0.1	0.0			
6. 11.	39.2	+0.2	+0.2	+0.2	+0.2	+0.3	+0.3	+0.2	+0.1	
13. 11.	39.5	+0.1	+0.2	+0.4	+0.5	+0.4	+0.3	+0.2	+0.1	
20. 11.	39.8	−0.2	−0.2	−0.1	−0.1	−0.1	−0.1	−0.1		
27. 11.	39.2	+0.1	+0.2	+0.2	+0.3	+0.3	+0.2	+0.2	+0.1	
Rübenkost:										
9. 12.	39.4	−0.1	0.0	+0.1	+0.2	+0.2	+0.1	0.0		
11. 12.	39.1	−0.1	−0.3	−0.5	−0.3	−0.1	0.0	0.0		
	3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
15. 12.	39.4	−0.2	+0.2	+0.3	+0.6	+0.5	+0.4	+0.2		
	Serum 1 ccm + 3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
19. 12.	39.5	+0.3	+0.4	+0.5	+0.5	+0.4	+0.3	+0.1	0.0	
	Serum 1 ccm p. kg s. c.									
8. 1.	39.5	0.0	−0.1	0.0	+0.1	+0.2	+0.4	+0.1	0.0	

Wirkung subkutaner Injektionen mit Pferdeserum 0.3 ccm p. kg.

10. Versuchstier.

Rübenkost:										
30. 10.	39.4	0.0	−0.1	−0.2	−0.2	−0.2	−0.1	0.0		
4. 11.	39.3	−0.2	−0.3	+0.1	+0.1	0.0				
6. 11.	39.4	−0.1	0.0	+0.3	+0.1	0.0				
13. 11.	39.5	−0.2	−0.3	0.0	+0.1	+0.2	+0.2	0.0		
20. 11.	39.2	+0.1	+0.2	+0.2	+0.2	+0.2	0.0			
27. 11.	39.5	0.0	−0.1	−0.2	−0.3	0.0	+0.1	0.0		
Haferkost:										
9. 12.	39.3	0.0	−0.1	−0.1	+0.1	+0.3	0.0			
11. 12.	39.0	+0.2	+0.5	+0.8	+1.0	+1.1	+1.1	+0.7	+0.5	
	3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
15. 12.	39.1	−0.2	−0.1	0.0	+0.2	+0.3	+0.2	0.0		
	Serum 1 ccm + 3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
19. 12.	38.9	−0.4	0.0	+0.5	+0.6	+0.7	+0.9	+0.6	+0.2	
	Serum 0.3 ccm p. kg s. c.									
8. 1.	39.0	+0.1	+0.2	+0.4	+0.5	+0.4	+0.2	+0.1		
13. 1.	39.2	+0.1	+0.3	+0.4	+0.4	+0.3	+0.3	+0.1		

Wirkung subkutaner Injektionen mit Pferdeserum 0.3 ccm p. kg.

11. Versuchstier.

	Temperatur vor Injektion	Temperaturänderung nach Stunden: 1	2	3	4	5	6	8	10	12
Rübenkost:										
30. 10.	39.3	+0.3	+0.3	+0.2	+0.2	+0.1				
4. 11.	39.6	+0.3	+0.4	+0.2	+0.1					
6. 11.	39.9	+0.2	+0.2	+0.4	+0.3	+0.1				
13. 11.	39.7	−0.2	−0.3	−0.1	+0.2	+0.7	+0.8	+0.5	+0.3	
20. 11.	39.8	−0.3	−0.1	+0.6	+1.0	+0.8	+0.6	+0.3		
27. 11.	39.2	0.0	+0.1	+0.2	+0.4	+0.8	+1.0	+1.1	+0.9	+0.6
Haferkost:										
9. 12.	38.6	+0.3	+0.1	−0.1	0.0	+0.4	+0.8	+2.0	+1.6	
11. 12.	39.7	−0.1	−0.3	−0.5	−0.6	−0.5	−0.3	+0.7	+0.9	+0.5
	3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
15. 12.	39.7	+0.2	+0.3	+0.4	+0.6	+0.3	0.0			
	Serum 1 ccm + 3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
19. 12.	40.0	−0.4	0.0	+0.5	+0.2	−0.3	−0.5	−0.3	0.0	
	Serum 0.3 ccm p. kg s. c.									
8. 1.	39.6	−0.1	−0.2	+0.4	+0.9	+1.1	+1.3	+0.9	+0.3	
13. 1.	39.6	−0.1	−0.3	0.0	+0.5	+0.6	+0.6	+0.4		

Wirkung subkutaner Injektionen mit Pferdeserum 0.3 ccm p. kg.

12. Versuchstier.

Rübenkost:										
30. 10.	39.5	−0.1	−0.2	−0.2	−0.1	0.0	+0.1	+0.1		
4. 11.	39.6	−0.2	−0.1	+0.2	+0.2	+0.1	0.0			
6. 11.	39.6	−0.1	0.0	+0.3	+0.1	0.0				
13. 11.	39.4	+0.2	+0.3	+0.5	+0.6	+1.0	+0.9	+0.9	+0.6	
20. 11.	39.4	0.0	+0.1	+0.2	+0.4	+0.6	+0.6	+0.5	+0.2	
27. 11.	39.4	+0.1	+0.2	+0.3	+0.5	+0.8	1.1	+0.9	+0.4	
Haferkost:										
9. 12.	39.0	+0.3	+0.4	+0.4	+0.4	+0.5	+0.7	+1.1	+0.9	
11. 12.	39.4	0.0	+0.1	+0.3	+0.6	+0.7	+0.4	+0.1		
	3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
15. 12.	38.7	+0.2	+0.5	+0.6	+0.4	+0.2	+0.2			
	Serum 1 ccm + 3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
19. 12.	39.2	−0.4	−0.3	0.0	+0.2	+0.4	+0.5	+0.4	+0.2	
	Serum 1 ccm p. kg s. c.									
8. 1.	38.9	+0.1	+0.3	+0.4	+0.5	+0.4	+0.2			

Wirkung subkutaner Injektionen mit Pferdeserum 1.0 ccm p. kg.

13. Versuchstier.

	Temperatur vor Injektion	Temperaturänderung nach Stuuden: 1	2	3	4	5	6	8	10	12
Rübenkost:										
30. 10.	39.5	−0.2	−0.1	0.0	0.0					
4. 11.	39.2	+0.3	+0.5	+0.6	+0.4	+0.2	+0.1			
6. 11.	39.2	+0.1	+0.3	+0.2	+0.1	0.0				
13. 11.	39.2	−0.5	−0.7	0.0	+0.3	+0.6	+0.7	+0.5	+0.2	
20. 11.	39.4	+0.5	+0.6	+0.6	+0.7	+0.8	+0.9	+0.2		
27. 11.	39.4	+0.1	+0.1	+0.2	+0.3	+0.6	+0.5	+0.3		
Haferkost:										
9. 12.	39.1	+0.3	+0.3	+0.2	+0.2	+0.4	+0.8	+0.7	+0.2	
11. 12.	39.5	−0.1	−0.1	−0.2	−0.1	+0.2	+0.3	0.0		
	3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
15. 12.	39.5	0.0	+0.1	+0.4	0.0	−0.2	−0.2			
	Serum 1 ccm + 3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
19. 12.	39.7	−04.	−0.2	0.0	+0.1	+0.1	0.0			
	Serum 1 ccm p. kg s. c.									
8. 1.	39.2	−0.1	−0.2	+0.3	+1.0	+1.4	+1.3	+0.8	+0.3	
13. 1.	39.0	+0.2	+0.4	+0.5	+0.7	+0.9	+0.7	+0.2		

Wirkung subkutaner Injektionen mit Pferdeserum 0.3 ccm p. kg.

14. Versuchstier.

Rübenkost:										
30. 10.	39.1	−0.1	−0.2	−0.3	0.0	+0.2	+0.2	−0.1		
4. 11.	39.2	−0.1	0.0	+0.1	+0.2	+0.1				
6. 11.	39.2	+0.1	+0.3	+0.5	+0.6	+0.3	+0.2			
13. 11.	39.2	+0.1	+0.3	+0.6	+0.6	+0.5	+0.3	+0.2		
20. 11.	39.2	+0.1	+0.3	+0.4	+0.3	+0.2	+0.2	+0.1		
27. 11.	39.2	+0.1	+0.2	+0.3	+0.4	+0.6	+0.6	+0.3	+0.2	
Haferkost:										
9. 12.	39.2	0.0	+0.1	+0.2	+0.4	+0.5	+0.2	+1.1		
11. 12.	39.2	+0.1	+0.2	+0.3	+0.3	+0.3	+0.2	+0.1		
	3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
15. 12.	38.5°	+0.2	+0.3	+0.3	+0.5	+0.6	+0.7	+0.5	+1.4	
	Serum 1 ccm + 3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
19. 12.	39.7°	−0.5	−0.4	−0.1	0.0	0.0	+0.1	+0.4	+0.3	
	Serum 0.3 ccm p. kg s. c.									
8. 1.	39.1°	+0.1	+0.3	+0.3	+0.4	+0.4	+0.4	+0.2		
13. 1.	39.5°	−0.1	−0.2	−0.1	+0.1	+0.4	+0.5	+0.2		

Wirkung subkutaner Injektionen mit Pferdeserum 1 ccm p. kg.

15. Versuchstier.

	Temperatur vor Injektion	Temperaturänderung nach Stunden: 1	2	3	4	5	6	8	10	12
Rübenkost:										
30. 10.	39.7	−0.2	−0.3	−0.3	−0.2	−0.2	−0.1	0.0		
4. 11.	39.5	0.0	0.0	+0.1	+0.1	0.0				
6. 11.	39.5	+0.1	+0.2	+0.3	+0.3	+0.3	+0.1	0.0		
13. 11.	39.2	+0.3	+0.6	+0.8	+1.0	+1.0	+0.9	+0.6	+0.1	
20. 11.	38.8	−0.1	−0.2	0.0	+0.5	+0.4	+0.1			
27. 11.	39.2	+0.2	+0.3	+0.4	+0.8	+1.1	+1.0	+0.8	+0.6	tot

16. Versuchstier.

Rübenkost:										
30. 10.	39.3	−0.1	−0.2	−0.1	−0.1	0.0				
4. 11.	39.6	−0.1	−0.1	0.0						
6. 11.	39.4	+0.1	+0.2	+0.5	+0.7	+0.7	+0.6	+0.5	+0.2	
13. 11.	39.3	+0.2	−0.5	+0.7	+0.8	+0.9	+0.9	+0.6	+0.3	
20. 11.	39.7	+0.3	+0.6	+0.7	+0.6	+0.4	+0.1	tot		

Wirkung subkutaner Injektionen mit Pferdeserum 1.0 ccm p. kg.

17. Versuchstier.

Rübenkost:										
28. 10.	38.9	+0.1	+0.2	+0.3	+0.2	+0.1	+0.1	0.0		
30. 10.	39.4	−0.1	−0.2	−0.3	−0.2	−0.1	0.0			
4. 11.	39.3	+0.1	+0.2	+0.3	+0.2	+0.2	+0.1	0.0		
6. 11.	39.2	+0.1	+0.2	+0.3	+0.3	+0.2	+0.1	0.0		
13. 11.	39.4	+0.1	+0.4	+0.6	+0.8	+0.7	+0.6	+0.4	+0.3	
20. 11.	39.5	+0.1	−0.2	−0.3	−0.3	−0.3	−0.2	−0.1		
27. 11.	39.5	0.0	0.0	+0.1	+0.3	+0.4	+0.4	+0.1		
Haferkost:										
9. 12.	39.0	+0.2	0.0	−0.2	+0.6	+0.7	+0.7	+1.0	+0.7	
11. 12.	39.5	+0.1	+0.3	+0.6	+0.6	−0.4	−0.2	+0.1		
	3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
15. 12.	39.4	+0.1	+0.1	+0.2	+0.4	+0.2	0.0			
	Serum 1 ccm + 3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
19. 12.	39.2	−0.2	0.0	+0.3	+0.3	+0.3	+0.2	+0.1		
	Serum 0,3 ccm p. kg s. c.									
8. 1.	39.0	−0.2	−0.2	+0.2	+1.0	+0.9	+0.7	+0.5	+0.3	

Wirkung subkutaner Injektionen mit Pferdeserum 1.0 ccm p. kg.

18. Versuchstier.

	Temperatur vor Injektion	Temperaturänderung nach Stunden: 1	2	3	4	5	6	8	10	12
Rübenkost:										
30. 10.	39.8	+0.1	+0.3	+0.3	+0.2	+0.1	0.0			
4. 11.	39.5	+0.2	+0.5	+0.5	+0.5	+0.3	+0.2			
6. 11.	39.7	+0.1	+0.2	+0.4	+0.3	+0.2	+0.1			
13. 11.	39.6	−0.2	−0.3	+0.1	+0.4	+0.8	+0.8	+0.6	+0.4	
20. 11.	39.6	+0.1	+0.2	+0.6	+0.8	+0.9	+0.8	+0.4	+0.2	
27. 11.	39.5	+0.1	+0.2	+0.3	+0.5	+0.9	+1.0	+0.9	+0.5	
Haferkost:										
9. 12.	39.4	+0.2	+0.2	+0.1	+0.2	+0.4	+0.5	+0.1		
11. 12.	39.1	+0.1	+0.2	+0.2	+0.3	+0.4	+0.4	+0.1		
	3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
15. 12.	39.1	−0.2	−0.1	0.0	−0.1	−0.1				
	Serum 1 ccm 3% NaCl 1 ccm p. kg s. c.									
19. 12.	38.7	0.0	−0.2	−0.4	−0.4	−0.4	−0.3	tot		

Wirkung von Injektionen mit 3% NaCl-Lösung, 1 ccm p. kg. s. c. bei verschiedener Ernährung.

1. Versuchstier:

1. Injektion Rübenkost:

38.9 +0.1 +0.4 +0.5 +0.6 +0.6 +0.4 +0.1

2. Injektion 30.9 −0.1 −0.3 0.0 +0.2 +0.5 +0.4 +0.1

3. Injektion nach 14 Tagen Haferkost:

39.2 −0.8 −0.6 −0.5 +0.2 +0.8 +0.3 −0.1

2. Versuchstier:

1. Injektion Haferkost:

38.5 +0.4 +0.8 +1.0 +1.1 +1.2 +0.9 +0.5

2. Injektion 39.3 −0.1 0.0 +0.3 +0.5 +0.7 +0.9 +0.5

3. Versuchstier:

1. Injektion Normalkost:

39.2 +0.5 +0.6 +0.7 +0.8 +0.6 +0.3 +0.2

2. Injektion nach 14 Tagen Haferkost:

39.6 +0.3 +0.4 +0.7 +1.1 +1.1 +1.0 +0.7

3. Injektion nach 2mal Fütterung mit 5% NH_4Cl 20 ccm p. kg

38.5 +0.3 +0.3 +0.4 +0.5 +0.5 +0.4 +0.3

4. Versuchstier:

Normalkost:

39.4 0.0 +0.2 +0.5 +0.5 +0.4 +0.2 0.0

Wirkung subkutaner Injektionen mit Tuberkulin.

Temperatur vor Injektion	Temperaturänderung nach Stunden: 1	2	3	4	5	6	8	10	12
1. Versuchstier Normalkost: 10% 1 ccm p. kg.									
3.95	+0.1	+0.3	+0.3	+0.4	+0.5	+0.4	+0.2		
2. Versuchstier Rübenkost: 10% 1 ccm p. kg.									
3.94	0.0	+0.3	+1,2	+1.1	+0.9	+0.4	0.0		
3. Versuchstier Rübenkost: 100% 1 ccm p. kg									
3.94	+0.2	+0.5	+1,0	+1.2	+1.1	+0.8	+0.5		
4. Versuchstier Haferkost: 100% ccm p. kg									
3.94	+0.1	+0.3	+0,8	+1.4	+1.3	+1.2	+0.8	+0.5	
5. Versuchstier Rübenkost: 10% 1 cm p. kg									
3.98	+0.2	+0.3	+0,4	+0.4	+0.3	+0.1			
6. Versuchstier Haferkost: 10% 1 cm p. kg									
3.91	+0.1	+0.3	+0,5	+0.7	+0.6	+0.6	+0.4	+0.1	

Wirkung subkutaner Injektionen mit Aleuronat am Normaltier.

1. Versuchstier: 3% 2 ccm p. kg.
   39,0 −0.2 0.0 +0.3 +0.3 +0.2 +0.2 0.0
2. Versuchstier: 3% 1 ccm p. kg.
   39.2 0.0 +0.1 +0.5 +0.5 +0.6 +0.4 +0.3
3. Versuchstier: H_2O-Extrakt von 10% Aleuronat 1 ccm p. kg.
   39.5 −0.1 0.0 +0.3 +0.3 +0.2 0.0
4. Versuchstier: $\frac{n}{20}$ NaOH-Extrakt von 10% Aleuronat 1ccm p. kg.
   39.5 −0.2 +0.1 +0.5 +0.5 +0.6 +0.7 +0.5 +0.1
5. Versuchstier: H_2O-Extrakt von 10% Aleuronat, gekocht und zentrifugiert 1 ccm p. kg.
   39.4 0.0 +0.1 +0.2 +0.4 +0.4 +0.5 +0.3 +0.1
6. Versuchstier: Rückstand von Aleuronat mit H_2O 1 ccm p. kg.
   38.9 +0.3 +0.6 +0.6 +0.5 +0.5 +0.7 +1.2 +0.9
7. Versuchstier: $\frac{n}{20}$ NaOH-Extrakt von 10% Aleuronat, gekocht und zentrifugiert 1 ccm p. kg.
   39.5 0.0 +0.1 +0.2 +0.3 +0.3 +0.5 +0.9 +0.5
8. Versuchstier: Rückstand von Aleuronat mit NaOH 1 ccm p. kg.
   38.1 +0.1 +0.1 +0.2 +0.3 +0.8 +0.9 +1.0 +0.7

Wirkung subkutaner Injektionen mit Aleuronat bei verschiedener Ernährung.

Temperatur vor Injektion	Temperaturänderung nach Stunden: 1	2	3	4	5	6	8	10	12
1. Versuchstier Normalkost:									
10% 1 ccm p. kg.									
39.6	−0.1	0.0	+0.1	+0.5	+0.7	+0.9	+1.2	+1.0	+0.9
2. Versuchtier Rübenkost:									
10% 1 ccm p. kg.									
39.7	−0.3	−0.1	+0.1	+0.4	+0.5	+0.5	+0.3	+0.3	+0.2
3. Versuchstier Rübenkost:									
10% 1 ccm p. kg.									
39.2	+0,2	+0.4	+0.5	+0.6	+0.6	+0.6	+0.4		
4. Versuchstier Haferkost:									
10% 1 ccm p. kg.									
39.1	0.0	+0.1	+0.3	+0.8	+0.8	+0.5	+0.3		
5. Versuchstier Rübenkost:									
10% 1 ccm p. kg.									
39.6	+0.1	+0.2	+0.6	+1.0	+0.6	+1.8	+1.7	+1.6	
							nach 24 Stunden 1.6		
6. Versuchstier Haferkost:									
10% 1 ccm p. kg.									
39.7	−0.3	−0.2	0.0	+0.3	+1.0	+0.7	+0.6	+0.5	
							nach 24 Stunden 0.3		

Zusammenfassung.

I. An Hand der Literaturquellen wird zunächst die geschichtliche Entwicklung der modernen Antipyretika dargestellt.

II. Es wird die Brauchbarkeit des Normalkaninchens zur Untersuchung temperaturbeeinflussender Pharmaka erörtert und einerseits an der temperatursenkenden Wirkung einer Anzahl Chininpräparate, andererseits an der temperaturerhöhenden Wirkung einiger Krampfmittel bestätigt.

1. Hinsichtlich der Chininpräparate ergab sich, daß sich bei Kaninchen auf Verfütterung sowohl löslicher wie un- oder schwerlöslicher Chininkomplexsalze und auch Chininester in Dosen, die die Normaltemperatur schon deutlich erniedrigen, noch keine anderen Allgemeinwirkungen beobachten lassen. Die Wirksamkeit der unlöslichen Salze wie der Ester entspricht der von gut wasserlöslichen Chininsalzen, jedoch ist die Wirkung der schwer löslichen Produkte im allgemeinen etwas milder und dafür etwas länger anhaltend. In höheren Dosen entwickelt sich bei den Chininpräparaten ein allgemeiner Schwächezustand, die Tiere nehmen Bauchlage ein, bleiben aber wach und reflektorisch erregbar, kühlen dabei aber zuweilen außerordentlich tief ab.
2. Bei den untersuchten Krampfmitteln konnten Temperatursteigerungen ebenfalls schon in Dosen erhalten werden, die noch keine derartigen Krampferscheinungen auslösten, daß man die Temperatursteigerung hätte darauf zurückführen können. Die Temperatursteigerung muß also bei diesen Stoffen durch eine direkte Wirkung auf die Temperaturregulation oder auf den Stoffwechsel zustande kommen.
3. In einer weiteren Versuchsreihe wurde der Einfluß „saurer und alkalischer" Ernährung auf das Eiweißfieber untersucht. Es wurden hierzu Kaninchen in zum Teil kürzeren, in zum Teil längeren Abständen Pferdeserum subkutan verabreicht, so daß gleichzeitig die Empfindlichkeit der Tiere gegenüber einer Erstinjektion von Eiweiß, wie auch die Entwicklung der anaphylaktischen Empfindlichkeitssteigerung untersucht wurde. Die Entscheidung der Frage war nicht einfach, weil die verschiedenen Tiere von vornherein schon eine sehr stark verschiedene Ansprechbarkeit auf Pferdeserum zeigten, so daß in manchen Reihen die beobachtete Temperatursteigerung weniger von dem Ernährungsregime, als vielmehr von der ver-

schiedener Empfindlichkeit der einzelnen Tiere als solche beherrscht war.

Auch die Fiebererzeugung durch NaCl-, Tuberkulin- und Aleuronatinjektionen wird mehr durch die individuelle Ansprechbarkeit des Tieres als durch die Form der Ernährung bestimmt.

Ich möchte es an dieser Stelle nicht versäumen, Herrn Professor Dr. Haffner für die freundliche Ueberlassung des Themas und manchen Ratschlag beim Aufbau der Arbeit meinen Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 11. Juli 1914 wurde ich, Helmut Schmidt, als Sohn des Bürodirektors Albert Schmidt und seiner Ehefrau Marie, geb. Schraag, in Kempen/Niederrhein geboren. Nach dem Besuch des Gymnasiums meines Heimatsortes legte ich Ostern 1933 die Reifeprüfung ab. Alsdann nahm ich ein halbes Jahr am freiwilligen Arbeitsdienst im Teutoburger Walde teil und begann anschließend das Studium der Medizin in Tübingen. Im Frühjahr 1935 bestand ich den I. Teil und im Frühjahr 1936 den II. Teil der ärztlichen Vorprüfung. Die darauf folgenden beiden Semester war ich in Königsberg und Berlin, um dann die übrigen Semester bis zum Abschluß des Staatsexamens im April 1939 in Tübingen zu verbringen.